Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor:
Professor Dr. L. Koslowski

ANTITHROMBIN III-MANGEL BEI MALIGNEN TUMOREN ALS URSACHE EINER BESONDEREN THROMBOSENEIGUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
Wolf-Dieter Knewitz
aus Kaltenkirchen/Holstein

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0127

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor:
Professor Dr. L. Koslowski

ANTITHROMBIN III-MANGEL BEI MALIGNEN TUMOREN ALS URSACHE EINER BESONDEREN THROMBOSENEIGUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
Wolf-Dieter Knewitz
aus Kaltenkirchen/Holstein

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller
2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bähr

MEINEN ELTERN, MEINER EHEFRAU
UND MEINEM SOHN FLORIAN
GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Physiologie von Gerinnung und Fibrinolyse	3
	II.1 Blutgerinnung	3
	II.2 Fibrinolyse	5
	II.3 Inhibitoren	5
III.	Zielsetzung der klinischen Untersuchungen	8
IV.	Methodik	9
V.	Beschreibung und Bestimmung der einzelnen Parameter	11
	V.1 Antithrombin III	11
	V.2 Thromboplastinzeit (Quick-Wert)	15
	V.3 Partielle Thromboplastinzeit	15
	V.4 Fibrinogen (Faktor I)	16
	V.5 Thrombocytenzahl	17
VI.	Ergebnisse	18
	VI.1 Antithrombin III	18
	VI.2 Thromboplastinzeit (Quick-Wert)	21
	VI.3 Partielle Thromboplastinzeit	22
	VI.4 Fibrinogen (Faktor I)	23
	VI.5 Thrombocytenzahl	24
VII.	Diskussion	25
VIII.	Zusammenfassung	29
IX.	Literaturverzeichnis	31

I Einleitung

Zu dem "Paraneoplastischen Syndrom" zählt unter anderem das häufige Auftreten von Thromboembolien bei Patienten mit malignen Tumoren. Bei manchen Patienten wird erst ein Carcinom festgestellt, nachdem sie wegen einer Thrombose stationär aufgenommen wurden.

Virchow (43) gab 1854 drei Ursachen für die Entstehung einer Thrombose an:

1. Erhöhte Gerinnungsneigung
2. Blutströmungsverlangsamung
3. Veränderungen der Gefäßwand

Bei allen großen chirurgischen Eingriffen sind die Bedingungen der Virchow'schen Trias gegeben: Bei jeder Operation kommt es zur Einschwemmung von Gewebsthrombokinase (40). In der postoperativen Phase hat die Immobilisierung des Patienten eine Zirkulationsverlangsamung zur Folge, eine Gefäßwandschädigung ist bei jeder Operation unumgänglich, wobei dieser Faktor durch eine gewebeschonende Operationstechnik eingeschränkt werden kann. Eine Verbesserung der Hämodynamik im Bereich der unteren Extremität kann durch physikalische Maßnahmen und eine Frühmobilisierung erreicht werden (3, 15).

Neuere Untersuchungen von Ostendorf und Mitarbeiter (28) zeigten, daß eine Thrombose nur beim Zusammentreffen von mindestens zwei der drei oben genannten Faktoren auftritt.

Um die postoperative Hyperkoagulabilität zu verhindern oder zumindest einzuschränken, wurden in den vergangenen Jahren ausgedehnte klinische Untersuchungen durchgeführt (41, 45).

Nach Käser und Mitarbeiter (13) muß eine Thromboembolieprophylaxe "erfolgreich, einfach in der Anwendung, für Patienten und Personal akzeptabel sein und außerdem eine geringe Komplikationsrate und nur wenige Kontraindikationen aufweisen."

Die perioperative Thromboembolieprophylaxe wird derzeit am häufigsten mit niedrig dosiertem subkutan verabreichten Heparin (Low-dose Heparin = LDH) durchgeführt (2, 29). Westermann und Mitarbeiter (44) sowie Kakkar und Mitarbeiter (14) berichten über gute Erfahrunge mit der Kombination von Heparin und Dihydroergotamin.

Die zentrale Bedeutung des Antithrombin III bei der Thromboembolieprophylaxe mit Heparin (18, 30, 31, 39) wirft die Frage auf, ob ein Versagen dieser Prophylaxe auf einen Antithrombin III-Mangel zurückgeführt werden kann.

II Physiologie von Gerinnung und Fibrinolyse

1. Blutgerinnung (Abb. 1)

Das folgende Schema der Blutgerinnung ist derzeit gültig: Nach einer Gewebsschädigung kommt es im Extrinsic System zur Freisetzung zellulär vorhandener Gewebsphospholipoide, die mit den Gerinnungsfaktoren V, VII, X und Calciumionen reagieren und den Prothrombinumwandlungsfaktor ("Prothrombinase") bilden.

Im Intrinsic System wird die Blutgerinnung durch den Kontakt des Blutes mit der geschädigten Gefäßintima induziert. Unter Beteiligung von Calciumionen und Phospholipoiden kommt es zur Aktivierung der Blutgerinnungsfaktoren XII, XI, IX, VIII und V. Somit wird der Prothrombinumwandlungsfaktor gebildet, der einen Komplex aus den Faktoren V, Xa, den Calciumionen und Phospholipoiden darstellt.

Der Prothrombinumwandlungsfaktor überführt das in der Leber mit Hilfe von Vitamin K gebildete Prothrombin in Thrombin. Durch Abspaltung einer Oligopeptidgruppe und durch die Polymerisation der verbleibenden Polypeptidketten wird das Fibrinogen unter Einwirkung von Thrombin in Fibrin umgewandelt. Dieses Fibringerinnsel ist zunächst noch harnstofflöslich und wird erst durch den aktivierten Faktor XIII und durch Calciumionen zu einem harnstoffunlöslichen Fibrinnetz stabilisiert. Anschließend kommt es zur Retraktion dieses Blutkuchens, d. h. zu einer konzentrischen Schrumpfung des Gerinnsels mit Serumauspressung.

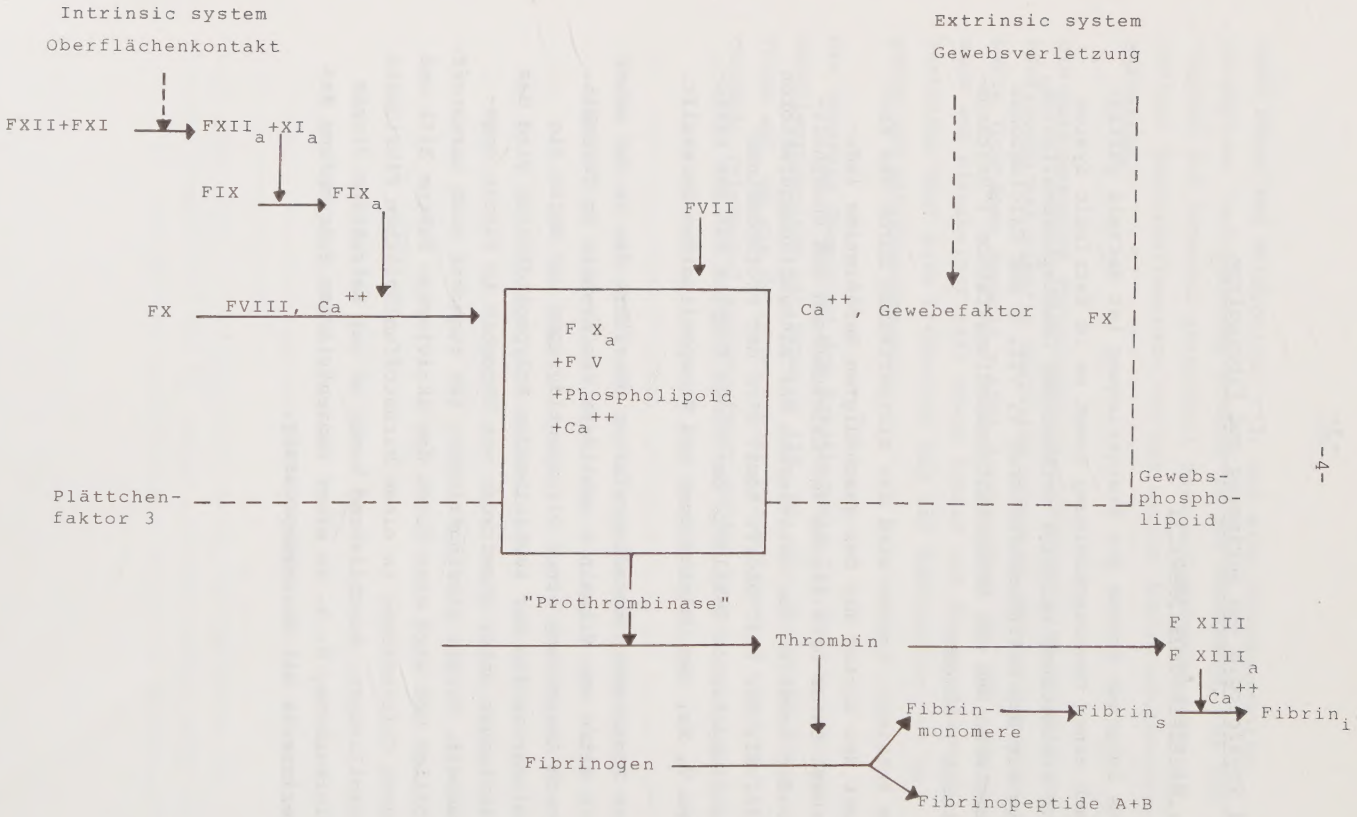

Abb. 1 Blutgerinnungsschema (11)

2. Fibrinolyse (Abb. 2)

Im Organismus besteht ein hämostaseologisches Gleichgewicht. Dazu ist außer der Blutgerinnung das fibrinolytische System notwendig. Entsprechend den Vorgängen bei der Gerinnung wird hier aus dem inaktiven Proferment Plasminogen durch Aktivatoren das aktive Enzym Plasmin gebildet. Diese Aktivatoren, die auch Kinasen genannt werden, treten entweder endogen im Blut als Blutaktivatoren auf oder sie sind gewebsständig (Gewebsaktivatoren). Sie kommen in den verschiedenen Geweben in unterschiedlich hoher Konzentration vor, eine besonders hohe Aktivität zeigt die Urokinase aus der Niere (4).

3. Ihibitoren

Um überschießende Reaktionen sowohl bei der Gerinnung als auch bei der Fibrinolyse zu verhindern und somit das dynamische Gleichgewicht beider Systeme zu garantieren, verfügt der gesunde Organismus über Inhibitoren. Die Inhibitoren der Blutgerinnung werden als Antithrombine bezeichnet. Sechs Antithrombine sind bekannt:

- Antithrombin I ist das Fibrin selbst. Es bildet eine Begrenzung der Gerinnungsaktivität, indem es Thrombin absorbiert (36)

- Das Antithrombin II (Heparin-Cofaktor) und Antithrombin IV sind mit dem Antithrombin III identisch (10, 32)

- Antithrombin III inaktiviert das Thrombin nur langsam. In Anwesenheit von Heparin wird die Reaktion des Antithrombin III mit den Gerinnungsenzymen - vor allem mit

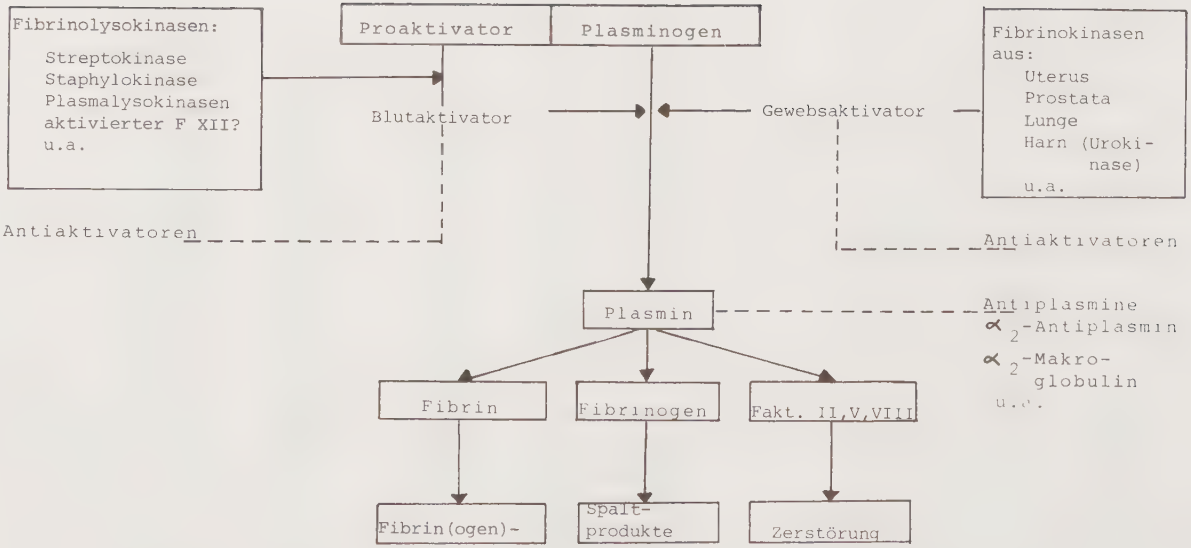

Abb. 2 Schema des Fibrinolysesystems (4)

Thrombin - um ein Vielfaches beschleunigt (39).

- Antithrombin V kommt nur bei bestimmten pathologischen Bedingungen vor (20, 42)

- Antithrombin VI ist ein Sammelbegriff für Spaltprodukte die bei der Fibrinolyse entstehen. Sie blockieren die Fibrinpolymerisation.

Die physiologischen Inhibitoren der Fibrinolyse richten sich vorwiegend gegen das Plasmin und werden daher als Antiplasmine bezeichnet. Es sind im Wesentlichen drei Inhibitoren:

- $Alpha_1$-Antitrypsin neutralisiert als Trypsininhibitor die Aktivatorwirkung des Trypsins durch Komplexbildung (4)

- $Alpha_2$-Makroglobulin hemmt die proteolytischen Aktivität des Plasmins irreversibel (11)

- der Kallikreininhibitor Aprotinin gewann größere therapeutische Bedeutung, da er selektiv die durch Urokinase oder Streptase verursachte Plasminogenaktivierung blockiert.

Einige dieser Faktoren haben sowohl bei der Gerinnung als auch bei der Fibrinolyse eine Inhibitorwirkung. So können z.B. das Antithrombin III und das $Alpha_2$-Makroglobulin sowohl als Antithrombine als auch als Antiplasmine wirken (6).

III Zielsetzung der klinischen Untersuchungen

Nach Lechner und Mitarbeiter (18) liegt bei Patienten mit einer Venenthrombose oder einer Lungenembolie die Antithrombin III-Konzentration bzw. -Aktivität signifikant niedriger als bei gesunden Personen. Ganz allgemein häufen sich die klinischen Beobachtungen, besonders aus der Geburtshilfe und Gynäkologie, die eine Beziehung zwischen erniedrigtem Antithrombin III-Gehalt und vermehrter Thromboseneigung bestätigen (Tab. 1).

In der vorliegenden klinischen Untersuchung sollte festgestellt werden, ob bei Patienten mit Malignomen eine besondere Thromboembolieneigung als Bestandteil des "paraneoplastischen Syndroms" durch einen Antithrombin III-Mangel zu erklären ist.

Autor	Krankengut
E. Kaulla (1967)	Einnahme von östrogenhaltigen Präparaten
S. Sagar et al. (1976)	Hüftgelenksoperationen; Kontrazeptiva
K. Lechner et al. (1977)	Hereditärer Antithrombin III-Mangel; Kontrazeptiva
H. J. Genz (1979)	Geburtshilfe; Abdominelle Hysterektomien; Malignome (gynäkologisch)

Tab. 1 Klinische Beobachtungen über die Beziehung zwischen erniedrigtem Antithrombin III-Spiegel und gehäufter Thromboseneigung

IV Methodik

Um die oben genannte Frage zu klären, wurden folgende Parameter untersucht:

1. Antithrombin III
2. Thromboplastinzeit (Quick-Wert)
3. partielle Thromboplastinzeit (PTT)
4. Fibrinogen
5. Thrombocytenzahl

Die Untersuchungen wurden bei insgesamt 164 Personen durchgeführt. Davon wurden 40 Patienten wegen eines Malignoms operiert. Im einzelnen lagen folgende Tumoren vor:
Hypernephrom (1), Ovarial-Ca (1), Mamma-Ca (6), Colon-Ca (12), Pankreas-Ca (2), Magen-Ca (14), Ösophagus-Ca (4).
Als Kontrollgruppe diente einerseits ein Kollektiv von 30 Patienten, die aus anderer Ursache (selektive Vagotomie, Cholecystolithiasis usw.) operiert wurden, sowie 40 gesunde Probanden. Außerdem wurden die oben genannten Parameter bei 54 Patienten untersucht, die sich in unserer Carcinomnachsorgeambulanz vorstellten.

Bei den 70 operierten Patienten wurden unmittelbar präoperativ sowie am 3. und 10. postoperativen Tag die Untersuchungen durchgeführt. Beide Patientenkollektive erhielten eine Thromboembolieprophylaxe mit 2 x 5000 E Heparin in der Kombination mit Dihydroergotamin.

Bei den 40 gesunden Probanden sowie bei den 54 Nachsorge-Patienten wurden die gleichen Parameter einmal bestimmt.

Das Blut wurde aus einer großkalibrigen Vene, meistens aus der Kubitalvene, entnommen. Es wurde besonders darauf geachtet, daß bereits beim ersten Einstich Blut aspiriert werden

konnte, um nicht durch weitere Manipulationen mit der Kanüle in der Vene bereits einen Gerinnungsvorgang auszulösen und damit die Parameter zu verfälschen. Zur Bestimmung des Antithrombin III, des Quick-Wertes und des Fibrinogens wurde dem entnommenen Blut Natriumcitrat im Verhältnis 1:10 hinzugefügt. Für die Thrombocytenbestimmung wurde das Blut in ein EDTA-Röhrchen gefüllt.

V Beschreibung und Bestimmung der einzelnen Parameter

1. Antithrombin III

Beim Antithrombin III handelt es sich um ein $Alpha_2$-Globulin mit einem Molekulargewicht um 65 000 Dalton (22), welches hauptsächlich in der Leber synthetisiert wird (10, 17, 38). Antithrombin III wirkt nicht nur als Thrombininhibitor, sondern es hemmt auch alle anderen Serinproteasen des Gerinnungssystems unter irreversibler Bildung eines inaktiven Enzym-Inhibitorkomplexes (16, 30, 32, 37). So werden z.B. auch Plasmin (12) und Kallikrein (5) - ebenfalls Serinproteasen - durch Antithrombin III neutralisiert. Antithrombin III kann also einerseits die Fibrinolyse als Antiplasmin beeinflussen, andererseits aber auch den Plasmin-Inhibitor Kallikrein neutralisieren und somit die Fibrinolyse fördern.

Das Antithrombin III setzt sich in das aktive Zentrum der jeweiligen Protease, z.B. Thrombin. Thrombin hat jedoch eine höhere Affinität zum Antithrombin III als zum Fibrinogen, seinem eigentlichen Substrat. Ob Fibrin gebildet wird und somit eine Gerinnung eintritt oder nicht, wird demnach entschieden, wer von den beiden "Gegnern" Antithrombin III und Fibrinogen zuerst das aktive Zentrum des Thrombins besetzt. (26).

Da jedoch der Thrombin-Antithrombin III-Komplex irreversibel ist (19, 33, 35), muß genügend Antithrombin III von der Leberzelle nachgeliefert werden, um eine ausreichende gerinnungshemmung zu gewährleisten.

Das Antithrombin III kommt nun im Blut als inaktive und als aktivierte Form vor (30). Es überwiegt dabei die inaktive

Form, in der das Antithrombin III nur verzögert mit den aktiven Gerinnungsfaktoren reagieren kann. Um wirksam und vor allem schnell in den Gerinnungsvorgang eingreifen zu können, muß diese inaktive Form in die aktivierte Form überführt werden. Das wird durch Heparin erreicht (30). Nach Heparin-Zufuhr nimmt die Affinität von Antithrombin III zu Thrombin und den anderen Gerinnungsenzymen zu (18, 31), die Reaktion des Antithrombin III mit den Enzymen wird in Gegenwart von Heparin um ein Vielfaches beschleunigt (39). Es wird also nur die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht. Das Ausmaß der Thrombinneutralisation hängt jedoch von der Menge des verfügbaren Antithrombin III ab (35). Aus dem Grunde ist eine Thromboembolieprophylaxe mit Heparin nur dann wirksam und sinnvoll, wenn ausreichend Antithrombin III im Blut vorhanden ist.

Das Antithrombin III wurde nach der Róka'schen Methode (Boehringer Mannheim) bestimmt:

Das gewonnene Citratblut wurde 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, anschließend wurden die Plasmaproben bei -20° C tiefgeforen. Diese Zentrifugation war stets direkt nach der Blutabnahme durchgeführt worden. Ca. 15 Minuten vor der Bestimmung wurde das gefrorene Plasma aufgetaut (bei 25° C), anschließend wurde 1 Teil Plasma mit 50 Teilen 0,9%igem NaCl verdünnt. Folgende Reagenzien wurden zur Bestimmung benötigt:

Lösung A (Tris/HCL, Heparin, Aprotinin, Thrombin, NaCl)
Lösung B Chromozym^{R} TH (Tos-Gly-Pro-Arg-pNA·AcOH).
Essigsäure 20%ig.

Das weitere Vorgehen zeigt die folgende Tabelle. Zu jeder Meßserie war mindestens 1 Thrombin-Leerwert (TL) erforderlich.

Es wurde auf dem Boden von Kunststoffröhrchen pipettiert:

	TL	Probe
NaCl 0,9%	0,10 ml	-
verd. Plasma	-	0,10 ml
Lösung A	2,00 ml	2,00 ml
Mischen und 5 Min. bei 25° C inkubieren		
Lösung B	0,20 ml	0,20 ml
Sofort mischen und genau 2 Min. bei 25° C inkubieren		
Essigsäure 20%	1,00 ml	1,00 ml

Sofort mischen und innerhalb von 60 Min. Extinktion TL und Probe messen

$$E_{TL} - E_{Probe} = \Delta E_{AT\ III}$$

Die photometrische Messung erfolgte gegen Luft bei einer Wellenlänge von 405 nm.

Zur Berechnung von Antithrombin III in IU/ml muß ein bestimmter Faktor mit $\Delta E_{AT\ III}$ multipliziert werden:

$$AT\ III\ (IU/ml) = 87 \times \Delta E_{AT\ III}$$

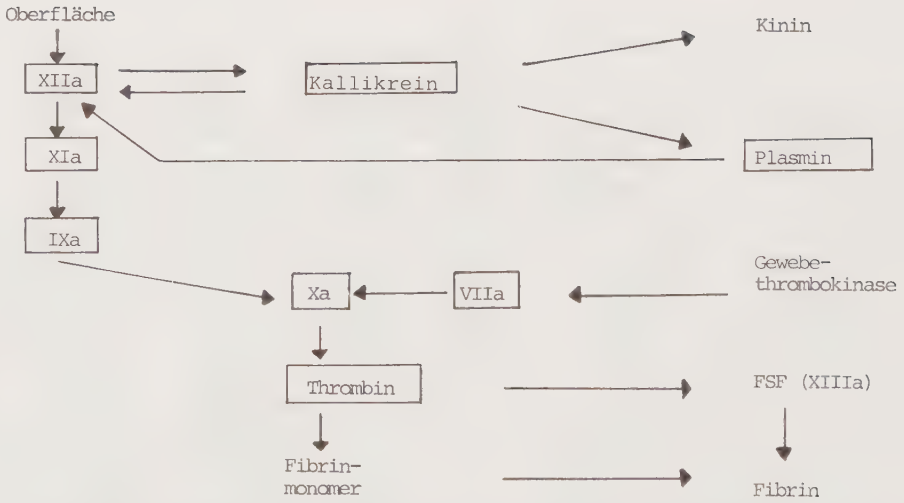

Abb. 3 Durch ATIII gehemmte Serinproteasen des Gerinnungssystems ☐
Im Reaktionsschema sind nicht die Proenzyme, sondern die bereits aktiven Enzyme in ihrem sequentiellen Einsatz dargestellt.
Auf die Darstellung der nichtenzymatischen Gerinnungsfaktoren und anderer reaktionskomplettierender Faktoren wurde verzichtet. (39)

2. Thromboplastinzeit (Quick-Wert)

Bei diesem Gerinnungstest wird im Überschuß Gewebsthrombokinase (F III) und Calcium (Faktor IV) zu Citratplasma zugegeben. Die Gerinnung verläuft dann proportional dem Gehalt des Plasmas an bestimmten Gerinnungsfaktoren. Erfasst werden hierbei Prothrombin (Faktor II), Proakzelerin (Faktor V), Prokonvertin (Faktor VII) und der Stuart-Prower-Faktor (Faktor X). Auch das Fibrinogen (Faktor I) wird erfaßt, da eine Verlängerung der Thromboplastinzeit durch eine Hyperfibrinogenämie ausgelöst werden kann (4).

Die Bestimmung wurde mit dem Calcium-Thromboplastin des Behring-Institutes durchgeführt:

Das Citratblut (1 Teil Citratlösung, 9 Teile Venenblut) wurde 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute znetrifugiert. Das Calcium-Thromboplastin des Behring-Institutes wurde in destiliertem Wasser gelöst und 15 Minuten bei $+37^{\circ}$ C vorgewärmt. Anschließend wurde 0,1 ml Plasma in ein ebenfalls auf 37° C vorgewärmtes Reagenzröhrchen pipettiert und 30 Sekunden bei $+37^{\circ}$ C inkubiert. Dann erfolgte das Zugeben von 0,2 ml Calcium-Thromboplastin-Lösung und sofortige Messung der Gerinnung in Sekunden. Die gefundenen Gerinnungszeiten können auf einer Bezugskurve in Prozent der Norm abgelesen werden.

3. Partielle Thromboplastinzeit

Hierbei wird zum Citratblut Plättchenlipoprotein zugesetzt. Dadurch erfolgt der Ablauf der Gerinnung über das Intrinsić-System. Bei diesem Gerinnungstest werden Fibrinogen (Faktor I), Prothrombin (Faktor II), Proakzelerin (Faktor V),

Antihämophiler Faktor A (Faktor VIII), Antihämophiler Faktor B (Faktor IX), Stuart-Prower-Faktor (Faktor X), PTA = "plasma thromboplastin antecedent" (Faktor XI) sowie der Hagemann-Faktor (Faktor XII) erfaßt.

Die Bestimmung wurde mit dem Pathromtin^{R} des Behring-Institutes durchgeführt:

0,1 ml Patientenplasma wurde mit 0,1 ml Pathromtin^{R}-Reagenz gemischt und 2 Minuten bei +37^{o} C inkubiert. Anschließend wurde 0,1 ml auf +37^{o} C vorgewärmte Calciumchlorid-Lösung hinzugegeben und das Zeitintervall von der Calciumchlorid-Zugabe bis zur Gerinnung gestoppt.

4. Fibrinogen (Faktor I)

Da einzelne Autoren bei metastasierenden Carcinomen eine Hyperfibrinogenämie beschrieben haben (9), wurde Fibrinogen getrennt bestimmt, obwohl durch die PTT und den Quick-Wert der Faktor bereits miterfaßt wurde.

Die Bestimmung erfolgte mit Hilfe der Methode nach CLAUSS, das Fibrinogen-Reagenz stellt die Merz + Dade AG, Düdingen/Schweiz her:

Das Prinzip beruht darauf, daß sich die Gerinnungszeit als Funktion des Fibrinogengehalts einer Probe erweist, wenn Citratplasma durch eine konstante und ausreichende Menge Thrombin zur Gerinnung gebracht wird.

0,1 ml Patientenplasma wurde mit 0,9 ml Barbitalpuffer verdünnt. Anschließend wurde 0,2 ml Patientenplasmaverdünnung 30 Sekunden lang bei +37^{o} C inkubiert und dann 0,2 ml gelöstes Fibrinogen-Reagenz hinzugegeben. Sofort danach erfolgte die Zeitmessung bis zur Gerinnung. Durch eine Tabelle

können die Gerinnungszeiten direkt in Fibrinogen-Absolutwerte (mg/dl) umgerechnet werden.

5. Thrombocytenzahl

Die Thrombocyten spielen nicht nur bei der primären Hämostase durch Adhäsion und Verklumpung am geschädigten Gefäßendothel eine Rolle. Bei ihrer Aggregation werden eine Reihe von Plättchenfaktoren freigesetzt, die auch den weiteren Gerinnungsablauf beeinflussen. So führt z.B. die Freisetzung von Plättchenfaktor 4 zur Bindung von zirkulierendem Heparin und damit zur Reduzierung der Wirkung von Antithrombin III.

Die Bestimmung erfolgte mit EDTA-Blut. Die Zählung der Thrombocyten wurde elektronisch mit dem Coulter Counter^{R} durchgeführt.

VI Ergebnisse

1. Antithrombin III

Bei den Patienten mit malignen Tumoren fand sich für die Antithrombin III-Konzentration im Plasma präoperativ ein Wert von $10,5 \pm 2,5$ IU/ml. Dies ist gegenüber Normalpersonen, bei denen der Wert bei $14,7 \pm 1,5$ IU/ml lag, hochsignifikant ($p < 0,001$) erniedrigt.

Bis zum dritten postoperativen Tag erfolgte ein zusätzlicher Abfall auf $7,8 \pm 1,7$ IU/ml.

Bis zum zehnten postoperativen Tag stieg der Antithrombin III-Spiegel auf $10,2 \pm 2,2$ IU/ml wieder an. Es wurde eine Thromboembolieprophylaxe mit Heparin-Dehydroergotamin 2 x 5000 IE pro Tag durchgeführt.

Bei den Patienten der Kontrollgruppe, die aus nicht maligner Ursache operiert wurden, lag der präoperative Antithrombin III-Wert bei $14,3 \pm 1,6$ IU/ml.

Bis zum dritten postoperativen Tag fiel der Wert auf $11,4 \pm 1,6$ IU/ml.

Bis zum zehnten postoperativen Tag stieg die Antithrombin III-Konzentration auf $13,9 \pm 1,1$ IU/ml wieder an. Auch diese Kontrollgruppe erhielt als Thromboembolieprophylaxe 2 x 5000 IE Heparin-Dehydroergotamin pro Tag.

Bei den Patienten, die in der Nachsorgeambulanz der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen ein halbes Jahr nach der

Operation wegen eines malignen Tumors untersucht wurden, lag der Antithrombin III-Wert bei 9,5 $\pm$ 1,8 IU/ml. Dies ist ebenfalls gegenüber dem Normalkollektiv hochsignifikant ($p<0,001$) erniedrigt.

Die Abb. 4 gibt die Antithrombin III-Konzentrationen in % der Norm an.

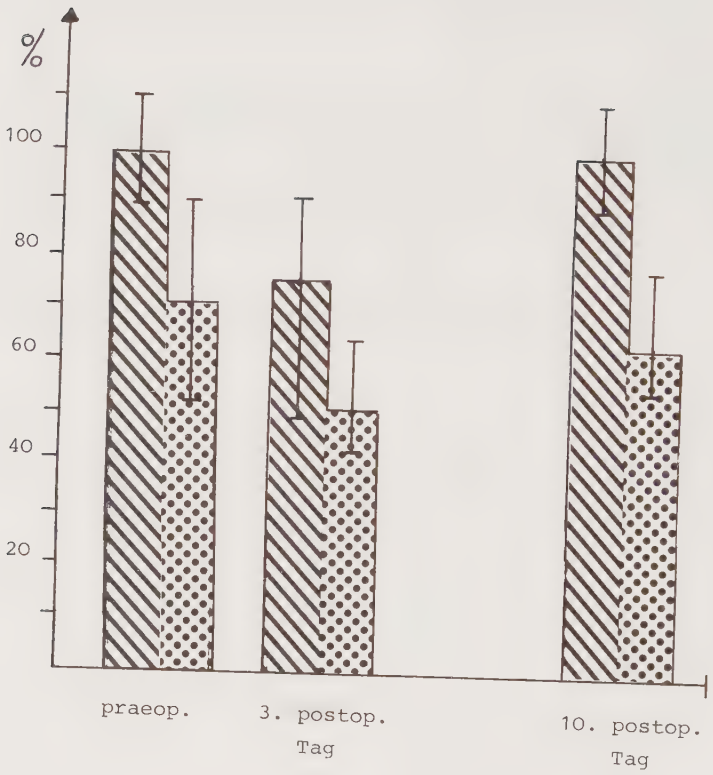

Abb. 4 Antithrombin III-Spiegel bei

Tumorfreie Kontrollgruppe (n=30)

Patienten mit malignen Tumoren (n=40)

Die Ergebnisse der übrigen untersuchten Parameter werden in Tabellen dargestellt (Mittelwerte):

2. Thromboplastinzeit (Quick-Wert)

Normalkollektiv n=40	100 %
Nachsorgepatienten n=54	99,5 %

	präop.	3. postop. Tag	10. postop. Tag
Patienten mit malignen Tumoren n=40	99,3 %	98,5 %	98,9 %
Tumorfreie Kontrollgruppe n=30	99,5 %	99,2 %	99,7 %

Es fand sich bei den Quick-Werten kein signifikanter Unterschied zwischen dem Normalkollektiv (ebenso der tumorfreien Kontrollgruppe) und den Patienten mit malignen Tumoren.

3. Partielle Thromboplastinzeit

Normalkollektiv n=40	32,2 sec		
Nachsorgepatienten n=54	31,4 sec		
	präop.	3. postop. Tag	10. postop. Tag
Patienten mit malignen Tumoren n=40	32,6 sec	33,1 sec	33,5 sec
Tumorfreie Kontrollgruppe n=30	33,7 sec	31,5 sec	32,1 sec

Bei der partiellen Thromboplastinzeit zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Normalkollektiv (ebenso der tumorfreien Kontrollgruppe) und den Patienten mit malignen Tumoren.

4. Fibrinogen (Faktor I)

Normalkollektiv n=40	295 mg/dl
Nachsorgepatienten n=54	310 mg/dl

	präop.	3. postop. Tag	10. postop. Tag
Patienten mit malignen Tumoren n=40	315 mg/dl	325 mg/dl	319 mg/dl
Tumorfreie Kontrollgruppe n=30	290 mg/dl	315 mg/dl	310 mg/dl

Bei den Fibrinogen-Werten bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Normalkollektiv (ebenso der tumorfreien Kontrollgruppe) und den Patienten mit malignen Tumoren.

5. Thrombocytenzahl

Normalkollektiv n=40	$253x10^3/mm^3$
Nachsorgepatienten n=54	$248x10^3/mm^3$

	präop.	3. postop. Tag	10. postop. Tag
Patienten mit malignen Tumoren n=40	$280x10^3/mm^3$	$268x10^3/mm^3$	$303x10^3/mm^3$
Tumorfreie Kontrollgruppe n=30	$290x10^3/mm^3$	$258x10^3/mm^3$	$287x10^3/mm^3$

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede der Thrombocytenanzahl zwischen dem Normalkollektiv (ebenso der tumorfreien Kontrollgruppe) und den Patienten mit malignen Tumoren.

VII Diskussion

Bei den in den Jahren 1971-1981 aufgetretenen Lungenembolien im allgemeinchirurgischen Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen waren 60,5% der betroffenen Personen an einem malignen Tumor erkrankt. Bei diesen Patienten lag die Rate der tödlichen Lungenembolien um 73,9%. Für diese Patienten hatte offensichtlich die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe nicht ausgereicht.

Seit langem gilt das Auftreten einer Venenthrombose oder einer Lungenembolie als Hinweis für das mögliche Vorliegen einer malignen Erkrankung. Da, wie oben aufgeführt (18), allgemein bei Patienten mit Venenthrombosen und Lungenembolien die Antithrombin III-Konzentration bzw. -Aktivität niedriger liegt als beim Normalkollektiv, wurde untersucht, ob auch bei Patienten mit Malignomen die besondere Thromboembolieneigung durch Antithrombin III-Mangel zu erklären ist.

Es zeigte sich, daß bei den Patienten mit malignen Tumoren gegenüber den völlig gesunden Personen bereits präoperativ eine hochsignifikant niedrigere Antithrombin III-Konzentration im Plasma besteht. Bei unseren Messungen lagen die mittleren Werte präoperativ bei 71% der Norm, bis zum dritten postoperativen Tag erfolgte ein weiterer Abfall auf 53% der Norm, bis zum zehnten postoperativen Tag stieg der Wert auf 69% der Norm wieder an.

Bei den Patienten, die aus nicht maligner Ursache operiert wurden, lag der Wert für die Antithrombin III-Konzentration präoperativ bei $14,3 \pm 1,6$ IU/ml, entsprechend 100%. Bis zum dritten postoperativen Tag fiel der Wert

auf etwa 80% der Norm ab, lag aber am zehnten postoperativen Tag wieder im Normbereich. Sämtliche Patienten erhielten als Thromboembolieprophylaxe Heparin-Dehydroergotamin 2 x 5000 IE pro Tag.

Die Werte aller operierten Patienten für Quick, PTT, Thrombocyten und Fibrinogen lagen prä- und postoperativ im Normbereich und zeigten keine signifikanten Unterschiede. Insbesondere fand sich im Rahmen dieser Untersuchung auch keine Erhöhung des Fibrinogenspiegels bei den Patienten mit malignen Tumoren, wie sie gelegentlich bei metastasierenden Erkrankungen beobachtet wurde (9).

Die Gegenüberstellung von Antithrombin III zu den üblichen Gerinnungsparametern machte deutlich, daß das Antithrombin III empfindlicher die postoperative Hyperkoagulabilität wiederspiegelt.

Die Angaben in der Literatur über den postoperativen Antithrombin III-Verlauf mit und ohne Thromboembolieprophylaxe sind unterschiedlich, überwiegend wird jedoch über einen postoperativen Antithrombin III-Abfall berichtet (7, 8, 25, 27, 41). Nach ÅBERG (1) und Mitarbeiter tritt ein Antithrombin III-Mangel am häufigsten als Folge eines erhöhten Verbrauchs auf, z.B. nach Operationen. Die Autoren erklären dies durch die Neutralisation von Gerinnungsfaktoren, die bei der Ausschwemmung von thromboplastischem Material aktiviert wurden. Ein Absinken des Antithrombin III-Spiegels läßt also eine bestehende Hyperkoagulabilität oder das Ablaufen einer intravasalen Gerinnung vermuten (34).

Auch bei der hier vorliegenden Untersuchung wurde postoperativ ein deutlicher Antithrombin III-Abfall gemessen. Nach Untersuchungen von RÔKA (30) muß bei einem Absinken des Antithrombin III-Spiegels auf unter 70% der Norm

mit einer besonderen Thromboseneigung gerechnet werden. Andere Autoren setzen die Grenze bereits bei 80% der Norm (18).

Es ist also durchaus denkbar, daß die Thrombose- und Lungenembolieḧufigkeit bei Patienten mit malignen Tumoren unter anderem auch durch Antithrombin III-Mangel verursacht werden kann. Nach OSTENDORF und WALLER (28) wird als Ursache der Hyperkoagulabilität bei Malignomen angenommen, daß "karzinomextrahiertes Material" Faktor Xa direkt aktiviert. Da Antithrombin III auch als besonders starker Inhibitor der Aktivität von Faktor Xa gilt (26), wäre zumindestens beim Zusammentreffen beider Komponenten - Antithrombin III-Mangel (Faktor Xa-Inhibitor-Mangel) und direkte Aktivierung des Faktors Xa durch "karzinomextrahiertes Material" - eine höhere Thromboembolieberei tschaft wahrscheinlich.

Die Wirksamkeit der Thromboembolieprophylaxe mit Heparin beruht auf dessen Eigenschaft, die Ruheform des Antithrombin III in die aktivierte Form zu überführen (30) und die Reaktion des Antithrombin III mit Thrombin und den anderen Gerinnungsenzymen um ein Vielfaches zu beschleunigen (39). Durch die Gabe von Heparin wird also nur die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht, eine Erhöhung der Antithrombin III-Menge wird dadurch jedoch nicht erreicht. Eine ausreichende Thrombinneutralisation hängt aber von der Menge des verfügbaren Antithrombin III ab. Da nach der vorliegenden Untersuchung bei Patienten mit malignen Tumoren ein Antithrombin III-Mangel besteht, kann also eine Thromboembolieprophylaxe allein mit Heparin bei diesem Krankengut nicht ausreichen. Eine wirksame Prophylaxe wäre bei diesen Patienten wohl nur mit einer Kombination aus Antithrombin III und Heparin zu erreichen.

Als Thromboembolieprophylaxe bei Antithrombin III-Mangel wurden auch orale Antikoagulantien diskutiert. LECHNER und Mitarbeiter (18) fanden sogar einen Anstieg der Antithrombin III-Konzentration bei Gabe von oralen Antikoagulantien vom Kumarintyp. Wegen der latenten Gefahr einer tödlichen Lungenembolie wäre jedoch eine lebenslange Therapie mit oralen Koagulantien notwendig. Außerdem wurde Cumarinderivaten eine hemmende Wirkung auf die Entstehung von Tumorzellmetastasen zugeschrieben (24). Eine klinische Untersuchung an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen von LÜDERS und Mitarbeiter (21) hat diese hemmende Wirkung jedoch nicht bestätigen können.

Außer einer eventuellen Änderung der Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit malignen Tumoren wäre noch die routinemäßige Bestimmung von Antithrombin III bei der Carcinomvorsorge zu diskutieren und ob bei nachgewiesenem Antithrombin III-Mangel eine Tumorsuche angezeigt ist.

Die Untersuchung der Gerinnungsparameter bei den Patienten aus der Carcinomnachsorge zeigte, daß der Antithrombin III-Wert auch nach der Operation wegen eines malignen Tumors ein halbes Jahr zuvor nicht mehr ansteigt. Bei diesen Patienten lag der Antithrombin III-Wert immer noch unter 70% der Norm (65%). Es wäre also zu überlegen, ob man grundsätzlich Patienten mit malignen Tumoren wegen der latenten Gefahr einer tödlichen Lungenembolie langfristig, eventuell lebenslänglich unter Thromboembolieprophylaxe stellt.

VII Zusammenfassung

Es ist seit langem bekannt, daß bei Patienten mit malignen Tumoren häufig Thromboembolien auftreten (Bestandteil des "Paraneoplastischen Syndroms"). Nach mehreren Literaturangaben liegt allgemein bei Patienten mit Venenthrombosen oder Lungenembolien die Antithrombin III-Konzentration bzw. -Aktivität niedriger als beim Normalkollektiv. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob auch die Thromboemboliehäufigkeit bei malignen Erkrankungen auf einen Antithrombin III-Mangel zurückgeführt werden kann.

Bei 40 Patienten mit malignen Tumoren wurde präoperativ, am 3. postoperativen und am 10. postoperativen Tag folgende Gerinnungsparameter bestimmt: Antithrombin III, Quick, PTT, Fibrinogen und Thrombocytenzahl. Zum Vergleich wurden dieselben Parameter einerseits bei völlig gesunden Personen untersucht (n=40), andererseits bei Patienten, die aus nicht maligner Ursache operiert wurden (n=30). Außerdem erfolgte dieselbe Untersuchung bei Patienten aus der Carcinomnachsorgeambulanz der Chrirurgischen Universitätsklinik Tübingen. Die operierten Patienten erhielten als Thromboembolieprophylaxe 2 x 5000 IE Heparin-Dehydroergotamin.

Es fand sich bei den Patienten mit malignen Tumoren bereits präoperativ eine hoch signifikant niedrigere Antithrombin III-Konzentration im Plasma als bei den Normalpersonen. So lagen die mittleren Werte präoperativ bei 71% der Norm, bis zum 3. postoperativen Tag erfolgte ein Abfall auf 53% der Norm, bis zum 10. postoperativen Tag stieg der Wert auf 69% der Norm wieder an. Bei den Carcinomnachsorge-Patienten (1/2 Jahr nach der Operation) lag der mittlere Wert bei 65% der Norm. Die übrigen untersuchten Gerinnungsparameter lagen im Normbereich. Nach Literaturan-

gaben muß bei einem Absinken des Antithrombin III auf unter 70% der Norm mit besonderer Thromboseneigung gerechnet werden.

Aus der vorliegenen Untersuchung muß gefolgert werden, daß

- die Ursache der besonderen Thromboseneigung bei malignen Erkrankungen unter anderem auch durch einen Antithrombin III-Mangel zu erklären ist,

- die Thromboembolieprophylaxe allein mit Heparin bei diesem Krankengut nicht ausreicht, da Heparin nur in Verbindung mit ausreichender Antithrombin III-Konzentration wirksam ist,

- wegen der latenten Gefahr einer tödlichen Lungenembolie auch nach der Operation bei einem malignem Tumor eine langfristige Thromboembolieprophylaxe zu erwägen ist.

Außerdem stellt sich die Frage, ob bei der Carcinomvorsorge routinemäßig das Antithrombin III bestimmt werden sollte und ob bei erniedrigten Antithrombin III-Werten eine Tumorsuche angezeigt ist.

IX Literaturverzeichnis

1. ÅBERG, M., J.M. NILSSON, U. HEDNER:
Antithrombin III after operation.
Lancet II, 1337 (1973)

2. BAERTSCHI, U., A. SCHAER, P. BADER, L. HUBER, P. MORF:
Thromboseprophylaxe nach gynäkologischen Operationen: Eine Vergleichsstudie von low-dose-Heparin und oralen Antikoagulantien.
Geburtshilfe Frauenheilkd. 35, 754-760 (1975)

3. BROWSE, N.L., B.T. JACKSON, M.E. MAYO, D. NEGUS:
The valve of mechanical methods of preventing postoperative calf vein thrombosis.
Br. J. Surg. 61, 219-223 (1974)

4. BRÜSTER, H.Th.:
Hämostase. In: Lehrbuch der Chrirugie.
Hrsg.: KOSLOWSKI, L., W. IRMER, L.-A. BUSHE.
Stuttgart-New York: Schattauer 77-89 (1978)

5. BURROWES, C.E., F.M. HABAL, H.Z. MOVAT:
The inhibition of human plasma kallikrein by antithrombin III.
Thromb. Res. 7, 175 (1975)

6. BUTTERMANN, G.:
Heparin-Dihydergot^{R} - das neue Konzept zur Thromboembolieprophylaxe. In: Postoperative Thromboembolieprophylaxe. 6. Rothenburger Gespräch, 20. und 21. Mai 1977.
Hrsg.: PABST, H.W., G. MAURER.
Stuttgart-New York: Schattauer 75-93 (1977)

7. COOK, M.K.:
Heparin-induced decrease in circulating antithrombin III.
Lancet I, 208-209 (1978)

8. HEDLUND, P.O., M. BLOMBÄCK:
The effect of prophylaxis with low-dose heparin on blood coagulation parameters. A double blind study in connection with transvesical prostatectomy.
Thromb. Haemost. 41, 337-345 (1979)

9. HEENE, D.L.:
Thromboseprophylaxe aus klinischer Sicht.
Klinikarzt 9, 769 (1980)

10. HENSEN, A., E.A. LOELIGER:
Thromb. Diathes. Haemorrh. 9, 1 (1963)

11. HIEMEYER, V., H. RASCHE, K. DIEHL:
Hämorrhagische Diathesen, 1. Auflage
Stuttgart: Thieme 1972

12. HIGHSMITH, R.F., R.D. ROSENBERG:
The inhibition of human plasmin by human antithrombin-heparin cofactor.
J. Biol. Chem. 249, 4335 (1974)

13. KÄSER, O., F.K. BELLER, W. KUHN, H. LUDWIG
W.W. RITTMANN, K. SCHANDER:
Prophylaxe der Thromboembolie und Infektion mit Antikoagulantien in "low dosis".
Arch. Gynaek. 224, 460-462 (1977)

14. KAKKAR, V.V., P.G. BENTLEY, D. LAWRENCE, H.A. DE HAAS, V.P. WARD:
Die Prophylaxe der postoperativen venösen Thromboembolie beim Hüftgelenksersatz mit Heparin und Dihydroergotamin.
Münchener Med. Wochenschrift 121, 1152-1154 (1979)

15. KNIGHT, M.T.N., R. DAWSON:
Effect of intermittent compression of the arms on deep venous thrombosis in the legs.
Lancet 2, 1265-1268 (1976)

16. KURACHI, K., G. SCHMER, E.W. DAVIE, K. FUJIKAWA:
Biochemistry 15, 373 (1976)

17. LECHNER, K., P.M. BAYER, W.D. FILL, H. NIESSNER, H. STYCH, E. THALER, H. THALER, R. WEISSKIRCHNER, W. WEWALKA:
In: NEUMAYR, A. (Ed.): Aktuelle Probleme der klinischen Hepatologie.
Baden-Baden-Brüssel 41 (1975)

18. LECHNER, K., E. THALER, H. NIESSNER, CH. NOWOTNY, H. PARTSCH:
Antithrombin III-Mangel und Thromboseneigung.
Wiener klin. Wochenschr., Jg. 89, Heft 7, 215 (1977)

19. LI, E.H.H., J.W. FENTON, R.D. FEINMAN:
Arch. Biochem. Biophys. 175, 153 (1976)

20. LOELIGER, E.A., G.F. HERS:
Thromb. Diathes. haemorrh. 1, 499 (1957)

21. LÜDERS, K., H. RAHMER, F. KEIMER:
Antikoagulantien und Tumormetastasierung. Klinische Untersuchung. (1981)

22. MILLER-ANDERSSON, M., H. BORG, L.O. ANDERSSON:
Purification of antithrombin III by affinity chromatography.
Thromb. Res. 5, 439 (1974)

23. MÜLLER, F., O. SEIFERT:
Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. J.F. Bergmann Verlag München 478 (1975)

24. NEIDHARDT, B., K.TH. SCHRICKER:
Orale Antikoagulantienbehandlung mit Cumarinderivaten.
Klinikarzt 9, 789 (1980)

25. NICOLAIDES, A.N., I. GORDEN-SMITH, F. ZUBAIRI, R. BOWERS, R.C.G. RUSSEL:
The effect of subcutaneous heparin and oeration on antithrombin III.
Brit. J. Surg. 62, 656 (1975)

26. NOVAKOVA-BANET, A., W. BERNHARDT:
Ein neuer Weg in der Intensivtherapie: Antithrombin III-Konzentrat. In: Die gelben Hefte, Immunbiol. Informationen.
Behring, Jg. XXI, Heft 1, 16 (1981)

27. O'BRIEN, J.R., M.D ETHERINGTON:
Effect of heparin and warfarin on antithrombin III
Lancet II, 1232 (1977)

28. OSTENDORF, P., H.D. WALLER:
Pathogenese venöser Thrombosen.
Therapiewoche 31, 5375-5383 (1981)

29. POPOV-CENIC, S.:
Medikamentöse Thromboseprophylaxe.
Med. Klin. 71, 1221-1234 (1976)

30. RÔKA, L.:
Pathophysiologie venöser Thrombosen.
Klinikarzt 9, 770 (1980)

31. ROSENBERG, R.D.:
New Engl. Journ. Med. 292, 146 (1975)

32. ROSENBERG, R.D., P.S. DAMUS:
Journ. Biol. Chem. 248, 6490 (1973)

33. ROSENBERG, R.D.:
Fed. Proc. 36, 10 (1977)

34. SANFORD, N.G., W. STANFORD:
Plasma antithrombin III: A quantitative assey
of biological activity.
Thromb. Res. 7, 5-16 (1975)

35. SEEGERS, W.H.:
Am. Journ. Clin. Pathol. 69, 367 (1978)

36. SEEGERS, W.H.:
Journ. Phys. Colloid. Chem. 51, 198 (1974)

37. STEAD, N., A.P. KAPLAN, R.D. ROSENBERG:
Journ. Biol. Chem. 251, 6481 (1976)

38. THALER, E.:
In: STELZNER, F., F. WEWALKA, M. CLASSEN (Eds.):
Ergebnisse der Gastoenterologie.
Gräfelfing 156 (1976)

39. THALER, E.:
Antithrombin III-Physiologie und klinische Bedeutung. In: Die gelben Hefte, Immunbiologische Informationen.
Behring, Jg. XIX, Heft 4, 148 (1979)

40. THIES, H.:
Ärztliche Praxis 21, 4621-4630 (1969)

41. VINAZZER, H.:
Die postoperative Thrombosebereitschaft.
Stuttgart-New York: Schattauer 1973

42. VINAZZER, H., F. REINHARDT:
Thromb. Diathes. Haemorrh. 20, 234 (1968)

43. VIRCHOW, R.:
Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. I
Erlangen: Enke 1854

44. WESTERMANN, K., O. TRENTZ, P. PRETSCHER, J. HELLMANN, TH. REUTER:
Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei Hüftchirurgischen Eingriffen. In: Postoperative Thromboembolieprophylaxe
Hrsg.: PABST, H.W., G. MAURER
Stuttgart-New York: Schattauer 144-154 (1977)

45. WHITE, A.M., S. HEPTINSTALL:
Contribution of platelets to thrombus formation.
Br. Med. Bull. 34, 123-128 (1978)

Herrn Prof. Dr. L. Koslowski danke ich herzlich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Herrn Prof. Dr. W. Heller und Herrn Prof. Dr. H. Rahmer danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Anleitung und Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. R. Bähr möchte ich für sein freundliches Interesse an der Arbeit und für wertvolle Anregungen danken.

Frau Schröder und Frl. Bopp gilt mein Dank für die Unterstützung bei den Arbeiten im Labor.

LEBENSLAUF

Am 21.12.1947 wurde ich, Wolf-Dieter Knewitz, als Sohn des Chirurgen Dr. med. Kurt Knewitz und seiner Ehefrau, der Ärztin Dr. med. Sigrid Knewitz, geb. Atzler, in Kaltenkirchen/Holstein geboren.

Nach dem Grundschulbesuch in Buchholz i. d. Nordheide besuchte ich das Gymnasium für Jungen in Hamburg-Harburg und bestand am 1.3.1968 die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1968 und WS 1968/69 belegte ich an der Christian-Albrechts-Universität Kiel zwei Semester Naturwissenschaften.

Nach meinem Grundwehrdienst vom 1.4.1969 bis 30.8.1970 bekam ich zum Wintersemester 1970/71 einen Studienplatz in Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Am 13.7.1977 legte ich das Medizinische Staatsexamen ab und bin jetzt nach Ableistung meiner Medizinalassistentenzeit seit Januar 1979 als Wissenschaftlicher Angestellter in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen tätig.